

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Badan kesehatan dunia (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah penyandang diabetes mellitus yang menjadi salah satu ancaman kesehatan global. WHO memprediksi kenaikan jumlah penyandang diabetes mellitus di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Sedangkan *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang diabetes mellitus di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Indonesia tahun 2003, diperkirakan penduduk Indonesia yang berusia di atas 20 tahun sebanyak 133 juta jiwa. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (RisKesDas) tahun 2007 oleh Departemen Kesehatan, menunjukkan bahwa rata-rata prevalensi diabetes mellitus di daerah urban untuk usia di atas 15 tahun sebesar 5,7%. Prevalensi terkecil terdapat di provinsi Papua sebesar 1,7%, dan terbesar di provinsi Maluku Utara dan Kalimantan Barat yang mencapai 11,1%. Sedangkan prevalensi toleransi glukosa terganggu (TGT), berkisar antara 4,0% di provinsi Jambi sampai 21,8% di provinsi Papua Barat dengan rerata sebesar 10.2%. Data-data di atas menunjukkan bahwa jumlah penyandang diabetes mellitus di Indonesia sangat besar (PERKENI, 2015).

Diabetes mellitus sendiri adalah gangguan metabolisme dengan berbagai etiologi. Hal ini ditandai dengan hiperglikemia kronik bersama dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, aksi insulin atau keduanya. Presentasi klinis yang khas adalah dengan haus, poliuria, pengaburan penglihatan dan penurunan berat badan. Hal ini dapat menyebabkan

ketoasidosis atau koma non ketotik hiperosmolar. Seringkali, gejala ringan atau tidak ada dan hiperglikemia ringan dapat bertahan selama bertahun-tahun dengan kerusakan jaringan yang berkembang, meskipun orang tersebut mungkin sama sekali tanpa gejala (Holt *et al.*, 2010).

Diabetes mellitus dibagi menjadi dua tipe yaitu diabetes melitus tipe 1 atau *Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM) yang disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin dan diabetes mellitus tipe 2 atau *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) yang disebabkan oleh penurunan sensitivitas jaringan target terhadap efek metabolik insulin dan sering disebut *insulin resistance*. Kerusakan pada sel – sel beta pankreas atau penyakit yang merusak produksi insulin dapat menyebabkan diabetes tipe I. Pankreas sendiri terdiri dari dua jenis jaringan utama yakni acini yang mengeluarkan cairan pencernaan ke duodenum dan pulau Langerhans yang mengeluarkan insulin dan glukagon langsung ke dalam darah. Pankreas selain memiliki fungsi pencernaannya juga mengeluarkan dua hormon penting yakni insulin dan glukagon yang sangat penting untuk pengaturan normal glukosa, lipid, dan metabolisme protein (Guyton and Hall, 2006).

Pankreas manusia memiliki 1 hingga 2 juta pulau Langerhans. Pulau Langerhans mengandung tiga jenis sel utama yakni alfa, beta, dan sel delta. Sel – sel beta yang mencakup sekitar 60 persen, terletak terutama di tengah setiap pulau dan mengeluarkan insulin dan amylin yang merupakan hormon yang sering disekresikan secara paralel dengan insulin meskipun fungsinya tidak jelas. Sel alfa, sekitar 25 persen dari total yang mengeluarkan glukagon. Sel delta, sekitar 10 persen dari total yang mensekresikan somatostatin (Guyton and Hall, 2006).

Kadar glukosa darah merupakan determinan utama regulasi fungsi dan massa sel beta pulau Langerhans. Peningkatan kadar glukosa darah dalam batas fisiologis akan meningkatkan sekresi insulin dan mekanisme

persinyalan lain yang menguntungkan bagi tubuh. Akan tetapi, hiperglikemia yang berlangsung kronis akan mengakibatkan timbulnya glukotoksisitas pada sel – sel beta pulau Langerhans. Glukotoksisitas akan menyebabkan disfungsi dan perubahan massa sel beta, sehingga terjadi penurunan sekresi insulin. Abnormalitas pada mekanisme sekresi insulin yang terjadi akan menyebabkan penurunan pengambilan glukosa ke dalam sel dan peningkatan kadar glukosa darah sehingga muncul keadaan hiperglikemia. Perubahan signifikan struktur histologis pulau Langerhans pankreas merupakan salah satu gambaran patologi yang khas dan sering ditemukan pada pasien dan hewan model diabetes mellitus (Farid, Darwin dan Sulastri, 2014).

Diabetes mellitus tipe 1 terjadi pseudoatrofi pulau Langerhans akibat destruksi selektif pada sel beta, sementara sel – sel pulau Langerhans lainnya tetap normal. Berbeda dengan diabetes mellitus tipe 1, informasi yang didapatkan mengenai perubahan histopatologis pulau Langerhans pankreas pada penderita diabetes mellitus tipe 2 sangat sedikit dan tidak terlalu diperhatikan sebagai kriteria diagnostik karena pemeriksaannya bersifat invasif. Perubahan ini diduga terjadi akibat glukotoksisitas akibat hiperglikemia kronis pada sel beta pulau Langerhans dan diabetes mellitus tipe 2 tahap akhir ditandai dengan penurunan massa sel beta, deposisi intra–islet amyloid (IIA) dan deposisi lemak dalam pulau Langerhans (Farid, Darwin dan Sulastri, 2014).

Penelitian pada pasien yang baru didiagnosis diabetes mellitus tipe I menunjukkan neutrofil dan platelet yang bersirkulasi signifikan lebih rendah daripada subjek sehat, penurunan neutrofil dan platelet dapat berasal dari kekacauan metabolik yang merupakan karakteristik dari diabetes tipe I, berkurangnya neutrofil yang bersirkulasi dapat disebabkan antara lain gangguan dalam *output* neutrofil dari sumsum tulang, diferensiasi neutrofil,

peningkatan kerusakan perifer, dan sekuestrasi jaringan. Pengurangan spesifik neutrofil pada diabetes tipe I dapat menjadi bukti tidak langsung infeksi virus kronis yang telah lama diduga sebagai pemicu *host* yang rentan (Valle *et al.*, 2013).

Adanya defek pada fungsi neutrofil, limfosit dan makrofag berperan dalam kejadian infeksi pada pasien diabetes mellitus. Pada pasien diabetes mellitus, neutrofil mengalami perubahan dalam proses perlekatan, kemotaksis, fagositosis dan aktivitas bakterisida. Diduga kondisi hiperglikemia menyebabkan tingkat aktivasi sel polimorfonuklear (PMN) yang rendah dan persisten yang kemudian menyebabkan kondisi toleran pada infeksi (Putra, 2013).

Penelitian dengan tikus diabetes mellitus juga menunjukkan penurunan migrasi neutrofil, kapasitas fagositosis dan produksi hidrogen peroksida. Berkurangnya jumlah neutrofil darah pada diabetes tipe I dapat diakibatkan dari abnormalitas maturasi neutrofil, kerusakan perifer dan penahanan jaringan. Selanjutnya penurunan kadar gula darah dilaporkan adanya perbaikan yang signifikan pada kapasitas fagositosis neutrofil. Neutrofil juga memegang peranan penting terhadap inflamasi dan agen infeksi. Aktivitas kemotaksis dari neutrofil pada kondisi diabetes mellitus lebih rendah daripada kondisi normal. Neutrofil sendiri merupakan pertahanan lini pertama dimana penurunan aktivitas fungsi neutrofil berkontribusi terhadap kerentanan yang tinggi terhadap infeksi pada pasien diabetes mellitus (Alba-Loureiro, 2007). Diharapkan pemberian ekstrak etanol daun kembang bulan dapat menurunkan kadar gula darah dan dengan penurunan kadar gula darah dapat terjadi perbaikan pada jumlah neutrofil.

Indonesia merupakan negara yang dikenal memiliki keanekaragaman hayati berupa tumbuhan yang sering dimanfaatkan sebagai obat tradisional (Meliyana, Sudiastuti dan Nugroho, 2016). Banyak di antara tanaman

tersebut digunakan sebagai obat tradisional oleh masyarakat secara turun temurun, baik untuk menjaga kesehatan, mencegah dan atau mengobati penyakit. Obat-obat dari bahan alami memang tidak dapat dihilangkan dari kehidupan masyarakat Indonesia. Kelebihan pengobatan melalui ramuan-ramuan alami, yakni efek samping yang ditimbulkan relatif sedikit dibanding dengan pengobatan secara kimiawi. Selain itu, obat-obatan tradisional mudah diperoleh dan dapat diolah dengan mudah secara turun temurun (Amanatie, 2015). Salah satu tumbuhan yang memiliki potensi obat adalah tanaman kembang bulan (*Tithonia diversifolia*). *Tithonia diversifolia* secara tradisional digunakan sebagai obat sakit perut, kembung, diare, dan antiradang atau antiinflamasi. Bagian tanaman *Tithonia diversifolia* yang dapat dimanfaatkan sebagai obat adalah daun, akar, batang, buah, dan biji. (Sasmita dkk., 2017).

*Tithonia diversifolia* dapat digambarkan dengan sebagai spesies semak yang berbunga, tumbuh tinggi hingga lebih dari 2-3 m (6,6 – 9,8 kaki). Bunganya lebarnya 5-15 cm dan berbentuk seperti bunga aster. *Tithonia diversifolia* tumbuh di daerah tropis dan subtropis dimana ia tumbuh liar sebagai gulma di pinggir jalan, lahan terlantar, ladang tanaman, dan perumahan. Beberapa penelitian menyebutkan adanya alkaloid, tanin, flavonoid, saponin, terpenoid dan fenol di daun, akar dan batang *Tithonia diversifolia*. Seskuiterpeneoid, diterpeneoid dan flavonoid dianggap sebagai komponen yang paling menonjol pada *Tithonia diversifolia* (Tagne, Marino and Cosentino, 2018).

Penelitian ini menggunakan daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) dimana pada penelitian dahulu menurut Sari dkk. (2018) ekstrak aqua daun *Tithonia diversifolia* memiliki potensial antihiperglikemia dan pada dosis 150 mg/KgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus hiperglikemia. Menurut Olayinka *et al.*, (2015)

menunjukkan hasil analisis kualitatif daun, batang, dan akar sampel kering dari *Tithonia diversifolia* pada pelarut air dan etanol terdapat alkaloid, saponin, tanin, terpenoid, flavonoid dan fenol pada semua bagian tanaman. Konstituen fitokimia seperti alkaloid, tanin, saponin, flavonoid, dan terpenoid secara signifikan tertinggi dalam daun dibandingkan dengan yang berasal dari batang dan akar. Senyawa flavonoid yang ada dalam kembang bulan yaitu 5,7,8,3',4' pentahidroksiflavonol atau 5,6,7,3',4' pentahidroksiflavonol (Zirconia, 2015).

Berbagai penelitian juga telah menunjukkan bahwa diabetes mellitus dikaitkan dengan peningkatan pembentukan radikal bebas dan penurunan potensi antioksidan yang memainkan peran penting dalam pengembangan resistensi insulin, disfungsi sel beta, gangguan toleransi glukosa, dan diabetes mellitus tipe 2. Antioksidan melindungi sel – sel beta dari oksidasi dengan menghambat reaksi berantai peroksidasi lipid dan memainkan peran penting dalam diabetes. Efek antioksidan terutama disebabkan oleh komponen fenolik, seperti flavonoid, asam fenolik, dan diterpen fenolik yang dapat menunda atau menghambat oksidasi lipid atau molekul lain dengan menghambat inisiasi atau propagasi reaksi rantai oksidatif. Tanaman tradisional dengan senyawa antioksidan tingkat tinggi dan kuat memiliki peran penting dalam perbaikan gangguan yang melibatkan stres oksidatif seperti diabetes mellitus (Thongsom *et al.*, 2013).

Penggunaan obat sebagai antidiabetes biasanya berlangsung lama dan menyebabkan munculnya efek samping yang tidak diinginkan (Adnyana dkk., 2016). Diabetes mellitus secara umum dapat di atasi dengan obat-obat antidiabetes yang disebut obat hipoglikemia oral (OHO). Namun, pada beberapa pasien obat ini memiliki efek samping berupa diare, mual, muntah, gangguan abdominal, kecap logam (*metallic taste*), dan anoreksia. Berdasarkan alasan tersebut, bagi beberapa pasien yang tidak dapat

menoleransi efek sampingnya perlu dicari obat alternatif pengobatan diabetes mellitus. Salah satu di antaranya adalah kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Hamsley) A. Gray). Kembang bulan merupakan salah satu tanaman obat tradisional di Indonesia. Tanaman ini umumnya tumbuh liar di tempat curam, misalnya di tebing dan tepi sungai (Prasetyo dkk., 2016).

Mayara *et al.*, (2016) juga menunjukkan bahwa ekstrak daun kembang bulan dengan pelarut etanol 70% memiliki persentase aktivitas antioksidan lebih besar daripada ekstrak aqua daun kembang bulan. Berdasarkan hal – hal tersebut, maka diadakan penelitian ini untuk mengetahui efek hipoglikemi dan pengaruhnya terhadap sel neutrofil dan sel pankreas dari daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) dengan beberapa konsentrasi yakni 50 mg/KgBB, 100 mg/KgBB dan 200 mg/KgBB yang berdasarkan penelitian sebelumnya bahwa dengan dosis 150 mg/KgBB dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan pembandingan kontrol positif dan kontrol negatif. Proses ekstraksi daun kembang bulan menggunakan metode ekstraksi maserasi menggunakan etanol 70%. Sebelum dilakukan perlakuan dengan ekstrak daun kembang bulan, hewan coba diadaptasi kurang lebih selama 2 minggu, setelah adaptasi tikus dipuasakan selama 12 jam sebelum penginduksian diabetes. Penginduksian diabetes digunakan aloksan dengan dosis 120 mg/KgBB secara intraperitoneal bersama dengan pemberian ekstrak kembang bulan dengan dosis 50 mg/KgBB, 100 mg/KgBB dan 200 mg/KgBB dilakukan selama 7 hari, pada hari ke-8 diamati kadar glukosa darah dan pengaruhnya terhadap sel pankreas yang merupakan organ yang memiliki peran penting dan berhubungan erat dengan diabetes mellitus serta melihat pengaruhnya pada jumlah neutrofil dimana pada penelitian sebelumnya disebutkan bahwa pada kondisi diabetes mellitus neutrofil lebih rendah daripada kondisi normal. Subjek yang diteliti pada penelitian ini adalah tikus putih (120-150

gram) (Ramadan *et al.*, 2017). Setelah dilakukan perlakuan terhadap subjek yang digunakan, data yang diperoleh dilakukan uji statistik dengan metode *One-way Anova* untuk menguji rata – rata perbandingan data tiap kelompok.

## **1.2 Perumusan Masalah**

1. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi aloksan?
2. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap jumlah neutrofil dari tikus putih yang diinduksi aloksan?
3. Bagaimana pengaruh ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap sel yang nekrosis pada jaringan pankreas dari tikus putih yang diinduksi aloksan?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

1. Menganalisis pengaruh ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap kadar glukosa darah tikus putih yang diinduksi aloksan.
2. Menganalisis pengaruh ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap jumlah neutrofil dari tikus putih yang diinduksi aloksan.
3. Menganalisis pengaruh ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap sel yang nekrosis pada jaringan pankreas dari tikus putih yang diinduksi aloksan.



#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

1. Ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus putih yang diinduksi aloksan.
2. Ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) dapat mempengaruhi jumlah neutrofil pada tikus putih yang diinduksi aloksan.
3. Ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) dapat mempengaruhi sel yang nekrosis pada jaringan pankreas dari tikus putih yang diinduksi aloksan.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

1. Memperoleh bukti bahwa ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) memiliki efek hipoglikemik dan dapat menurunkan kadar glukosa tikus putih yang diinduksi aloksan.
2. Memperoleh bukti bahwa ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) dapat mempengaruhi jumlah neutrofil dan sel yang nekrosis pada jaringan pankreas tikus putih yang diinduksi aloksan.
3. Memberi informasi ilmiah tentang potensi ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) yang dapat digunakan sebagai antihiperglikemia pada tikus putih yang diinduksi aloksan.